

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-131113

(43)Date of publication of application : 24.05.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/41  
A61K 31/41  
// C07D293/10

(21)Application number : 63-212001

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 26.08.1988

(72)Inventor : TANAKA JUNJI  
YAMADA FUSAKO  
MASAYASU HIROYUKI

(30)Priority

Priority number : 36221380 Priority date : 27.08.1987 Priority country : JP

## (54) REMEDY FOR ENCEPHALOPATHY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy for encephalopathy, by using 2-phenyl-1,2- benzoisoselenazol-3(2H)-one or its salt as an active component.

CONSTITUTION: The objective agent can be produced by using 2-phenyl-1,2-benzoselenazol-3(2H)-one or its salt as an active component, compounding with additives such as vehicle, binder, disintegrant or dissolution agent and converting into a drug by conventional method. It can be used in the form of tablet, capsule, powder, granule, syrup, injection, etc. The daily dose for adult is 100W2,000mg, preferably 200W1,000mg for oral administration. It is effective in suppressing the increase of water in brain caused by encephalopathy, especially cerebral tissue disorder and is useful for the remedy of encephalopathy caused by cerebral ischemia such as cerebral infarction.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-131113

⑮ Int. Cl. 4

A 61 K 31/41

// C 07 D 293/10

識別記号

A A M  
A A B

庁内整理番号

7375-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)5月24日

7431-4C 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 脳障害治療剤

⑯ 特 願 昭63-212001

⑰ 出 願 昭63(1988)8月26日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)8月27日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭62-213803

- ㉑ 発 明 者 田 中 淳 二 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
- ㉒ 発 明 者 山 田 房 子 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
- ㉓ 発 明 者 政 安 裕 之 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内
- ㉔ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

脳障害治療剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン又はその生理学的許容塩を含有する脳障害の予防及び治療剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を含有する脳障害の予防及び治療剤に関する。

<従来の技術>

脳障害に対しては、その急性期にはグリセロール、マンニトール等の抗浮腫剤が、又慢性期にはベントキシフィン等の微小循環改善剤及びピンボセチン、イデベノン等の脳循環代謝改善剤が使用されている。

しかしながら、上記抗浮腫剤は血液中の電解質

バランスの障害や腎障害を惹起し、微小循環改善剤及び脳循環代謝改善剤は単に対症療法用薬剤にすぎない。従って、これらの薬剤は脳障害治療剤として満足し得るものではない。

又、化合物Aはグルタチオンペルオキシダーゼ様抗酸化作用及び抗炎症作用を呈することが知られている(バイオケミカルファーマコロジー, Vol 33, No. 20, 3235-3239(1984), Vol 33, No. 20, 3241-3245(1984) ]。しかしながら、本作用は脳障害の治療及び障害防止に直接結びつくものではない。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者等は、新規な脳障害の治療剤を開発すべく鋭意検討した結果、化合物Aが優れた脳障害治療効果を有することを見出し、本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明は、化合物A又はその塩を含有する脳障害の予防及び治療剤に関するものである。

本発明にかかわる脳障害の具体的疾患としては

脳梗塞、一過性脳虚血、くも膜下出血後遺症の脳血管梗塞等の脳の虚血による脳障害、くも膜下出血、脳血管等の出血による脳障害、痙攣等をあげることができ、中でも脳梗塞などの脳の虚血による脳障害等については、化合物A又はその塩の投与により好ましい治療効果を期待することができる。

本発明にかかわる化合物Aは、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤と共に公知の製剤技術により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等の剤型とすることができる。製剤の具体的処方例を以下に示す。

錠剤

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぷん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

化合物Aは通常経口又は非経口投与される。化

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

虚血による脳組織障害に伴う脳水分含量に対する化合物Aの効果

1) Wistarラット(8週令, 体重 190~230g, 雄)を一夜絶食後、右側内頸動脈にポリエチレン製チューブを挿入し、そこより、直径20~60μm微小栓止を注入し、脳虚血モデルを作製した(K. Kogure, et al., Brain 97(1974)103参照)。

本モデルに対して、微小栓止注入前30分及び注入後1時間の2回、化合物Aを0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液とし、50mg/kgの投与量で経口ゾンデを用い強制経口投与した。対照群には0.5%のカルボキシメチルセルロース(以下、CMC)液のみを強制的に経口投与した。さらに無処置動物も対照とした。

微小栓止注入後3時間に断頭屠殺した。可及的速やかに脳を摘出し大脳を右半球及び左半球に剖断後、各々を直ちに秤量した。110~130℃で10

合物Aの投与量は、経口投与の場合、成人1人あたり100~2000mg/日、好ましくは200~1000mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

化合物Aの毒性は、マウス及びラットに経口及び腹腔内投与して検討した結果、下記のLD<sub>50</sub>(mg/kg)値で示されている通り極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見として、副作用的に問題となるものは認められなかった。

表1 急性毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	p.o.	> 6810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6810
	i.p.	580

<発明の効果>

化合物Aは脳虚血モデルにおける脳組織障害に伴う脳水分含量の増加を有意に抑制した。従って、化合物Aは脳障害の予防及び治療剤として優れたものである。

時間以上乾燥し、湿重量と乾燥重量の差から下記式により脳水分含量を求めた。結果を表2に示した。

$$\text{脳水分含量(\%)} = \frac{\text{湿重量} - \text{乾燥重量}}{\text{湿重量}} \times 100$$

表2

群	n	脳水分含量 (%) **	
		右半球	左半球
無処置群	8	78.83 ± 0.05 <sup>†</sup>	78.83 ± 0.04 <sup>†</sup>
0.5% CMC 投与群	8	81.73 ± 0.28	78.94 ± 0.10
化合物 投与群	8	80.55 ± 0.43 <sup>†</sup>	78.81 ± 0.07 <sup>†</sup>

† : Welch-t 検定

P<0.001 対0.5%CMC 投与群

\*\* : Student-t 検定

P<0.05 対0.5%CMC 投与群

\*\* : 平均値±標準誤差

上表から明らかなように、化合物Aを投与した群では病態群である0.5%CMC投与群に比べ脳水分

含量の増加が有意に抑制されていた。

2) ラット血漿にジメチルホルムアミドを加えて、5%濃度とし(以下、5%DMF/血漿)、これに化合物Aを500 $\mu$ g/mlとなる様に溶解し、これを投与液とした。前記ラットの尾静脈より本投与液を1.0ml/時の速さで持続注入した。投与開始より30分後に前記と同様の方法で病態モデルを作成し、以下同様の方法で脳水分含量を測定し、効果を検討した。

なお対照群には、5%DMF/血漿を静脈内へ持続注入した。さらに無処置群も対照とした。

結果を表3に示した。

表3

群	n	脳水分含量 (%) **	
		右半球	左半球
無処置群	8	78.91 ± 0.07 <sup>#</sup>	78.86 ± 0.07 <sup>#</sup>
5%DMF/ 血漿群	8	82.41 ± 0.24	79.20 ± 0.08 <sup>#</sup>
化合物 投与群	8	81.13 ± 0.40 <sup>#</sup>	78.98 ± 0.04 <sup>#</sup>

# : Welch-t 検定

P<0.001 対5%DMF 血漿群右半球

\*\* : Student-t 検定

P<0.05対5%DMF 血漿群右半球

\*\* : 平均値±標準誤差

上表から明らかなように、化合物Aを静脈内投与した場合も、経口投与時と同様に脳水分含量の増加が有意に抑制された。

一般に脳障害、特に脳組織障害により脳的水分含量が増加することが知られており、又、本水分含量の増加が二次的に脳障害を拡大することが知られている。よって脳水分含量の増加は脳障害の重要な指標である。

上記の結果から明らかなように、化合物Aを投与することにより脳水分含量の増加が有意に抑制された。従って、化合物Aが優れた脳障害治療効果を有することが確認された。